

## ⑪ 公開特許公報 (A) 平1-246287

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>C 07 D 491/22  
A 61 K 31/475

識別記号

ADU

府内整理番号

8413-4C

④公開 平成1年(1989)10月2日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全4頁)

⑤発明の名称 新規なカンブトテシン誘導体およびその製造法

②特願 昭63-73426

②出願 昭63(1988)3月29日

③発明者 長尾 善光 京都府宇治市五ヶ庄(無番地)

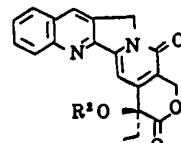
④出願人 株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋1丁目1番19号

⑤代理人 弁理士 南 孝夫

## 明細書

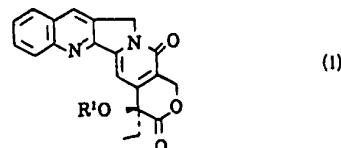
## 1. 発明の名称

新規なカンブトテシン誘導体およびその製造法



## 2. 特許請求の範囲

## 1) 一般式(I)



(式中 R<sup>1</sup>は炭素原子数16~20の飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸のアシル基であり、このアシル基は置換基として水酸基を有していてもよい)で表わされるカンブトテシンの誘導体。

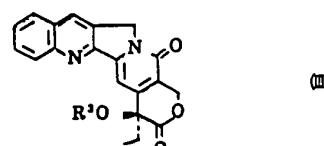
2) カンブトテシンと飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸とを塩基物質の存在下に、カルボジイミド化合物を縮合剤として用いて処理してエステル化することを特徴とする一般式(II)

(式中、R<sup>2</sup>は飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンブトテシン誘導体の製造法。

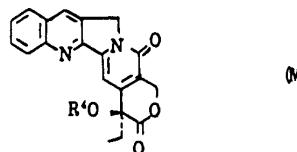
3) 前記のカルボジイミド化合物がジシクロヘキシカルボジイミドである請求項2記載のカンブトテシン誘導体の製造法。

4) 前記の塩基物質が、4-N,N-ジメチルアミノピリジンである請求項2もしくは請求項3記載のカンブトテシン誘導体の製造法。

5) 一般式(III)、



(式中、R<sup>1</sup>は不飽和脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体を四酸化オスミウムで処理することを特徴とする一般式(Ⅰ)



(式中、R<sup>1</sup>は、置換基として水酸基を有する飽和脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は医薬もしくはその中間体として有用なカンプトテシンの20位水酸基における高級脂肪酸とのエステル誘導体およびその製造法に関するものである。

#### (背景技術)

カンプトテシンは、落葉喬木喜樹(*camptotheca*

学的修飾に関しては、単純なアシル化(例えば、アセチル化、ヘキサノイル化など)が知られている(例えば、*J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 3888 (1966), *Phytochemistry*, 18, 1085 (1979)参照)。このようにして得られた修飾体には、制ガン活性は見られない。また、種々の立体障害を有するアシル基、もしくは、官能基を有するアシル基は通常の反応操作では導入することが困難であり、従来、この20位水酸基の化学的修飾による生理活性や物理的性質の改善の試みは行うことができない状況にあつた。

#### (発明の開示)

本発明者は、カンプトテシンの20位における高級脂肪酸エステルを合成することについて種々検討した結果、カンプトテシンと高級脂肪酸とを適当な塩基物質の存在下に、カルボジイミド化合物を縮合剤として用いて処理してエステル化することを特徴とする一般式(Ⅱ)

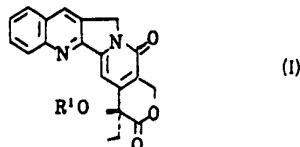
すなわち、本発明は、新規化合物として、

*acuminata*)等から抽出、単離されるアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴であり、既存の抗ガン剤と交叉耐性を示さないという独特な作用操作をもつ抗腫瘍性の物質で、マウスL1210白血病、ラットのウォーカー256肉腫などの実験移植ガンに対し強力な制ガン効果を示すことが認められているが、毒性作用を有するために、医薬品としての有用性がおのずから制限されているのが現状である。

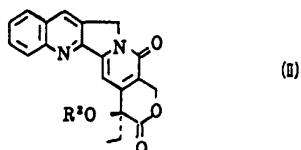
そこでこのカンプトテシンをその誘導体に変えることにより制ガン活性を保持しながら、毒性の低下を図る試みが従来なされて来た。しかしながら、カンプトテシンの各種有機溶剤に対する難溶性や、その構造中のヘテロ環に由来する親電子置換反応に対する抵抗性などの理由で、誘導体に変換するにも、種々の障害があり、机上で企画するほどに新規な誘導体を得ることは容易でないのが実状である。

カンプトテシンの20位水酸基についての化

#### 一般式(Ⅰ)



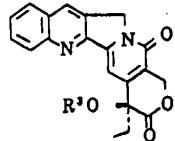
(式中R<sup>1</sup>は炭素原子数16~20の飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸のアシル基であり、このアシル基は、置換基として水酸基を有していてよい)で表わされるカンプトテシンの誘導体を提供するものであり、また、その製造法として、カンプトテシンと飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸とを塩基物質の存在下に、カルボジイミド化合物を縮合剤として用いて処理してエステル化することを特徴とする一般式(Ⅱ)



(式中、R<sup>3</sup>は飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体の製造法を提供するものである。

上記の製造法において用いられる塩基物質としては、特定されないが、特に、4-N,N-ジメチルアミノビリジンを用いるのが好ましい。また、カルボジイミド型化合物の総合剤としてはエステル化に適する種々のタイプのものが知られているが、本発明の上記製造法においても、特に特定はされないが、ジシクロヘキシカルボジイミドが、好ましく用いられる。

また、本発明者らは、上記製造法により得られた不飽和の高級脂肪酸のエステルを四酸化オスミウムで処理し、そのアシル基中の不飽和結合に対し、水酸基を導入して、水酸基を有する飽和脂肪酸のアシル基とし得ることを見出した。すなわち、本発明は、さらに、一般式(IV)



IV

に、2重結合を1個ないし3個有しているような脂肪酸とのエ斯特ル誘導体についてその2重結合の個数に対応するモル数の四酸化オスミウムを用いて反応させることにより、対応する2重結合の各位置に水酸基を導入することができる。

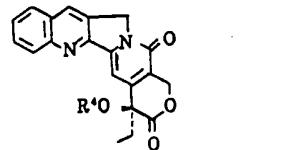
本発明に係る前記式(I)で表わされるカンプトテシン誘導体は、制ガン活性を有しており、また、カンプトテシンの20位の水酸基を効率的に化学的に修飾する方法を確立した本発明の方法は、多くの有望な既存の誘導体に対しても適用が可能である。

以下に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、かかる実施例に特定されるものではない。

#### 実施例1 20-O-オレオイルカンプトテシン

カンプトテシン(1mmol)とオレイン酸(1mmol)、ジシクロヘキシカルボジイミド(1mmol)及び4-N,N-ジメチルアミノビリジン(触媒量)を塩化メチレンに溶解し、この混合物を室温で

(式中、R<sup>3</sup>は不飽和脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体を四酸化オスミウムで処理することを特徴とする一般式(III)



(III)

(式中、R<sup>4</sup>は、置換基として水酸基を有する飽和脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体の製造法を提供するものである。

通常、水酸基を有する脂肪酸のアシル基の導入には、その水酸基に対する保護基の導入さらには、その保護基の脱離という煩雑な工程を必要とするが、本発明に係る上記の製造法によれば、簡便な操作をもつて、高収率で目的とする水酸基を有するアシル基を持つエ斯特ルを得ることができる。

本発明に係る上記の方法により、アシル基中

24時間攪拌する。反応混合物を減圧下に乾固し、残留物をフラッショナルクロマトグラフィ(カーボンヘキサン、酢酸エチル、メタノール、4:5.5:0.5)により精製すると標記化合物を固体として76%の収率で得る。m.p. 78°C

<sup>1</sup>NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85(3H, t, J=0.25), 0.95(3H, t, J=0.5Hz), 1.25(20H, broad singlet), 1.6(2H, m), 1.9(4H, m), 2.35(2H, m), 2.45(2H, t, J=0.25Hz), 5.25(4H, m), 5.4&5.7(2H, d, J=1Hz), 7.22(1H, s), 7.68(1H, t, J=0.5Hz), 7.85(1H, t, J=0.5Hz), 7.95(1H, d, J=0.5Hz), 8.2(1H, d, J=0.5Hz), 8.4(1H, d, J=0.5Hz)。

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1760, 1680, 1620

#### 実施例2 20-O-(9', 10'-ジヒドロキシ)ステアロイルカンプトテシン

実施例1で得られた20-O-オレオイルカンプトテシン(0.4mmol)を、ビリジン(3mL)に溶解し、四酸化オスミウム(0.4mmol)を加え、亜硫酸水素ナトリウム(157.5mg)、水(2.62mL),

ビリジン(175mℓ)を加え、室温で4時間攪拌する。反応混合物が橙色になつた後塩化メチレンで抽出する。抽出物は、フラッショナルクロマトグラフィー( n-ヘキサン、酢酸エチル、メタノール、2:7.5:0.5)により精製すると、標記化合物が白色の粉末として得られる。収率45% m.p. 106℃

<sup>1</sup>NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85(3H, t, J=0.25Hz), 0.95(3H, t, J=0.5Hz), 1.3(24H, broad singlet), 1.6(2H, m), 1.8(2H, unresolved signal), 2.2(2H, m), 2.45(2H, t, J=0.25Hz), 3.5(2H, m), 5.25(2H, s), 5.4 & 5.7(2H, d, two doublets, J=1Hz), 7.18(1H, s), 7.6(1H, t, J=0.5Hz), 7.7(1H, t, J=0.5Hz), 7.9(1H, d, J=0.5Hz), 8.15(1H, d, J=0.5Hz), 8.35(1H, s).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3600, 1780, 1700, 1650.

MS: 647(M+1, C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>).

## 実施例3 20-O-リノレオイルカンプトテシン

実施例1におけるオレイン酸に代えてリノール酸を用い、実施例1と同様の操作により反応を行い、フラッショナルクロマトグラフィー

ムクロマトグラフィー(酢酸エチル、メタノール、1:0.1)により精製し、標記化合物を57%の収率で得た。m.p. 108℃

<sup>1</sup>NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.78(3H, unresolved triplet), 0.9(3H, t, J=0.5Hz), 1.25(14H, broad singlet), 1.6(6H, m), 1.88(2H, m), 2.2(2H, m), 2.42(2H, m), 3.5(4H, m), 3.75(2H, m), 4.1(2H, s), 5.2(2H, s), 5.35 & 5.62(2H, two doublets, J=1Hz), 7.15(1H, s), 7.6(1H, t, J=0.5Hz), 7.75(1H, t, J=0.5Hz), 7.9(1H, d, J=0.5Hz), 8.15(1H, d, J=0.5Hz), 8.32(1H, s).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3460, 1745, 1670, 1620.

## 実施例5 20-O-リノレオイルカンプトテシン

実施例1におけるオレイン酸に代えてリノレイン酸を用い、実施例1と同様の操作により反応を行い、フラッショナルクロマトグラフィー( n-ヘキサン、酢酸エチル、1:3)により精製することにより標記化合物を60%の収率で得た。m.p. 77℃

<sup>1</sup>NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.9(6H, m), 1.25(10

(n-ヘキサン、酢酸エチル、1:5)により精製することにより標記化合物を59%の収率で得た。m.p. 81℃

<sup>1</sup>NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85(3H, t, J=0.25Hz), 0.95(3H, t, J=0.5Hz), 1.25(14H, broad singlet), 1.65(2H, m), 1.95(4H, m), 2.2(2H, m), 2.45(2H, t, J=0.25Hz), 2.7(2H, t, J=0.25Hz), 5.25(6H, m), 5.4 & 5.65(2H, two doublets, J=1Hz), 7.2(1H, s), 7.65(1H, t, J=0.5Hz), 7.8(1H, t, J=0.5Hz), 7.95(1H, d, J=0.5Hz), 8.2(1H, d, J=0.5Hz), 8.38(1H, s).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1745, 1670, 1620

MS: 610(M<sup>+</sup>, C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>).

## 実施例4 20-O-(9',10',12',13'-テトラヒドロキシ)ステアロイルカンプトテシン

実施例2における20-O-オレオイルカンプトテシンに代えて、実施例3で得られたリノレオイルカンプトテシンを用い、実施例2で述べた方法に準拠して反応を行い、フラッショナル

H, broad singlet), 1.6(2H, m), 2.1(6H, m), 2.45(2H, m), 2.75(2H, m), 5.25(8H, m), 5.35 & 5.68(2H, two doublets, J=1Hz), 7.2(1H, s), 7.65(1H, t, J=0.5Hz), 7.8(1H, t, J=0.5Hz), 7.92(1H, d, J=0.5Hz), 8.2(1H, d, J=0.5Hz), 8.38(1H, s).

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1750, 1670, 1610

MS: 608(M<sup>+</sup>, C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>).

特許出願人 株式会社 ヤクルト本社

代理人 弁理士 南 実 夫